

11, E 5501-01

**SEPARATION OF OPTICALLY ACTIVE AMINE**

Patent Number: JP7188124

Publication date: 1995-07-25

Inventor(s): NAKAI SAKIE; others: 01

Applicant(s):: TORAY IND INC

Requested Patent: ☐ JP7188124Application  
Number: JP19930335447 19931228

Priority Number(s):

IPC Classification: C07C211/36 ; C07B57/00 ; C07C209/88 ; C07C211/11 ; C07D207/12 ;  
C07D241/04

EC Classification:

Equivalents:

**Abstract**

**PURPOSE:**To obtain an industrially practicable process for the separation of an optically active amine having high affinity to water.

**CONSTITUTION:**The characteristic of this process for the separation of an optically active amine process for the separation of an optically active amine having high affinity to water comprises the treatment of a diastereomer salt composed of an optically active amine having high affinity to water and an optically active carboxylic acid or an optically active sulfonic acid and the transfer of the isolated amine to an alcohol layer. An optically active amine having high affinity to water can be separated in high yield and purity on an industrial scale at a low cost.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-188124

(43) 公開日 平成7年(1995)7月25日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 C 211/36		8517-4H		
C 0 7 B 57/00	3 6 0	7419-4H		
C 0 7 C 209/88				
211/11		8517-4H		
C 0 7 D 207/12				

審査請求 未請求 請求項の数 2 O L (全 4 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平5-335447	(71) 出願人	000003159 東レ株式会社 東京都中央区日本橋室町2丁目2番1号
(22) 出願日	平成5年(1993)12月28日	(72) 発明者	中井 佐喜恵 愛知県名古屋市港区大江町9番地の1 東 レ株式会社名古屋事業場内
		(72) 発明者	佐藤 治代 愛知県名古屋市港区大江町9番地の1 東 レ株式会社名古屋事業場内

(54) 【発明の名称】 光学活性アミンの単離方法

(57) 【要約】

【目的】 工業的規模で実施可能な水に親和性の高い光学活性アミン類の単離方法を提供する。

【構成】 水に親和性の高い光学活性アミン類と光学活性カルボン酸もしくは光学活性スルホン酸からなるジアステレオマー塩をアルコール溶液と金属水酸化物で処理し、アルコール層に遊離アミン類を得ることを特徴とする水に親和性の高い光学活性アミン類の単離法。

【効果】 高収率、高純度の水に親和性の高い光学活性アミン類を工業的規模でかつ安価に単離できる。

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 光学活性アミンと光学活性カルボン酸もしくは光学活性スルホン酸からなるジアステレオマー塩を、アルコールとアルカリ金属水酸化物の存在下に接触せしめ、アルコール層から遊離アミンを単離することを特徴とする光学活性アミンの単離方法。

【請求項 2】 アルコールが 6 ～ 50 重量 % の水を含むアルコール溶液である請求項 1 記載の光学活性アミンの単離方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、光学分割の際に形成される水に親和性の高い光学活性アミンと光学活性カルボン酸もしくは光学活性スルホン酸とのジアステレオマー塩から水に親和性の高い光学活性アミンの単離方法に関する。

【0002】 光学活性 1, 2-ジアミノプロパン、光学活性 1, 2-ジアミノシクロヘキサン、光学活性 2-メチルピペラジン、光学活性 3-ヒドロキシピロリジンなどの水に親和性の高い光学活性アミンは、医薬品の中間体あるいは、塩基性分割剤として有用な化合物である。

【0003】

【従来の技術】 近年、合成キラル医薬品の需要が高まっており、その中間体として使用される水に親和性の高い光学活性アミン類も例外ではなく、化学純度、光学純度ともに高い光学活性アミンが望まれている。

【0004】 ところが、比較的低分子量の光学活性アミン類は水に親和性の高い化合物が多く、しかも沸点が低いために水との分離が難しい。このために、通常は水溶液もしくは塩酸塩、硫酸塩などの塩類として市販されている。

【0005】 しかしながら、利用の面から考慮すると遊離状態のアミン類の需要が大きい。

【0006】 一般に光学活性アミンを得るには、優先晶析法、ジアステレオマー塩分割法、不斉合成、酵素を利用する方法、クロマトで分離する方法など多岐にわたっているが、なかでも光学活性カルボン酸もしくは光学活性スルホン酸を分割剤として用いるジアステレオマー塩分割する方法は、汎用性があり、かつ簡便でしかも工業的規模で製造できる手段である。この方法では光学分割後、ジアステレオマー塩を解塩して分割剤の光学活性カルボン酸もしくは光学活性スルホン酸と分離することが必須である。解塩操作には苛性ソーダなどのアルカリ水溶液、硫酸、塩酸などの酸性水溶液、またはイオン交換樹脂を使用するのが一般的である。これらの方法では、水に親和性の高い光学活性アミンを高収率、高純度でしかも簡単に単離することは難しい。

【0007】 従来、上記のようなジアステレオマー塩から水に親和性の高い光学活性アミンの単離方法としては、(1) ジアステレオマー塩に高濃度、大過剰の苛性ソ

ーダ水溶液を加えてジエチルエーテル、ベンゼンなどの有機溶媒で抽出する方法 (J. Am. Chem. Soc., 81, 290 (1959), Acta Chem. Scand., 26, 3605 (1972))、(2) ジアステレオマー塩に高濃度、大過剰の苛性ソーダ水溶液を加えて分液したアミン層を分離し、アミン層の水分を苛性ソーダなどで除去する操作を繰り返しのち蒸留する方法 (Can. J. Chem., 54, 2639 (1976)) などが知られている。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】 しかしながら、上記 (1) の有機溶媒で抽出する方法は、多量なアルカリと有機溶媒とを必要とし、用いる溶媒は人体への毒性、回収率の面で工業的使用が不利な有機溶媒であることが多く、しかも必ずしも抽出率は高くない。また、(2) の方法は、分液したアミン層には水が多く含まれているので、分割剤のアルカリ金属塩が混入しやすい。その上、比較的低分子量で水に親和性の高い光学活性アミンは水と沸点が近いこと、あるいは水と共沸組成を作ることのために水の除去が難しい。よって、高純度のアミンを得るために水を除去する方法として、苛性ソーダなどのアルカリを多量添加して脱水する方法を採っており、しかもこの操作を何回も繰り返す必要があるため、非常に手間がかかり、単離収率は低くなる。

【0009】 従って、比較的低分子量で水に親和性の高い光学活性アミンを簡単な操作により工業的規模で収率よく単離する方法は知られていない。

【0010】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、ジアステレオマー塩から簡単な操作により、比較的低分子量で水に親和性の高い光学活性アミンを工業的規模で高純度、かつ高収率で単離する方法の開発を目的として鋭意検討した結果、水に親和性の高い光学活性アミンと光学活性カルボン酸もしくは光学活性スルホン酸からなるジアステレオマー塩をアルコール性アルカリ金属水酸化物で処理し、アルコール層に遊離のアミンを得る方法を見出した。

【0011】 すなわち、本発明は、光学活性アミンと光学活性カルボン酸もしくは光学活性スルホン酸からなるジアステレオマー塩をアルコールとアルカリ金属水酸化物の存在下に接触せしめ、アルコール層から遊離のアミンを得ることを特徴とする光学活性アミンの単離方法である。

【0012】 以下に本発明の構成を詳細に説明する。

【0013】 本発明で用いるジアステレオマー塩を形成する光学活性アミンとしては、特に限定されないが、水に親和性が高く、水の沸点と近いものが、本発明の効果をより発揮できる。水に親和性の高い光学活性アミン類とは、例えば、比較的低分子量が小さくてかつ水に溶けやすく、有機溶媒で抽出しにくいアミン類である。代表的

なアミンは低級脂肪族アミン類、低級脂肪族ハロゲン化アミン類、低級脂肪族アミノアルコール類、低級脂肪族アミノチオール類である。

【0014】具体的には、例えばsec-ブチルアミン、2-クロロプロピルアミン、2-メチルアゼチジン、3-アミノブチロニトリル、4-アミノ-3-イソキサゾリドンなどのモノアミン類、1, 2-ジアミノプロパン、2, 3-ジアミノブタン、1, 3-ジアミノブタン、1, 2-ジアミノシクロヘキサン、3-アミノピロリジン、2-メチルピペラジン、2-アミノメチルピロリジンなどのジアミン類、あるいは1-アミノ-2-プロパノール、2-アミノ-1-プロパノール、2-アミノ-1-ブタノール、3-アミノ-2-ブタノール、3-ヒドロキシピロリジンなどのアミノアルコール類、1-アミノ-2-プロパンチオールなどのアミノチオール類が挙げられる。

【0015】ジアステレオマー塩を形成する光学活性カルボン酸としては、例えば酒石酸、リンゴ酸、乳酸、マンデル酸などに代表される光学活性ヒドロキサン酸類、アミノ酸類、あるいはアミノ酸から誘導される光学活性N-アシルカルボン酸類、酒石酸からの誘導体である光学活性タルトラニル酸類、O, O'-ジアルキル酒石酸類、またはリンゴ酸、乳酸、マンデル酸の誘導体の光学活性体、その他光学分割剤としてよく知られているD-カンファア酸、光学活性パントイルラクトン、光学活性2-フェニル酪酸、光学活性2-フェニルプロピオン酸などが挙げられる。また光学活性スルホン酸としては10-カンファスルホン酸、1-フェニルエタンスルホン酸などが挙げられる。

【0016】溶媒に用いるアルコールは光学活性アミンとの沸点差が比較的大きく、光学活性カルボン酸のアルカリ塩を溶かしにくいアルコールがよい。例えばメタノール、エタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール、tert-ブタノールあるいはこれらの混合溶媒を使用することができる。特に水と共沸組成を作るエタノール、1-プロパノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノールなどを用いると水の除去が効果的である。

【0017】水はなくてもよいが、少量添加したほうが、水に親和性の高い光学活性アミンのジアステレオマー塩の解塩速度が速くなる。水が多すぎると光学活性カルボン酸もしくは光学活性スルホン酸のアルカリ塩がアルコール溶媒に溶けやすくなるので、水の含量はアルコールに対して0~80%、好ましくは6~50%が望ましい。

【0018】またアルカリ金属水酸化物としては水酸化リチウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウムなどが挙げられる。その使用量は、ジアステレオマー塩と当量あればよい。多すぎると蒸留時の釜残が増え、蒸留収率が低下する。また、当量未満であれば解塩されないジアス

テレオマー塩が残り、単離収率が低くなるので、ジアステレオマー塩1当量に対して0.9~2.5当量、好ましくは1.0~1.8当量、さらに好ましくは1.0~1.5当量の範囲であればよい。

05 【0019】ジアステレオマー塩をアルコールと接触させる温度は、ジアステレオマー塩、水に親和性の高い光学活性アミン類、分割剤のアルカリ塩が変質しない温度であればよく、使用するアルコールの種類にもよるが、一般には0~150℃、好ましくは0~100℃、さらに好ましくは10~80℃がよい。反応時間は反応温度、含水量などその他の条件により適宜選択できるが、一般的には20時間以内で終了する。

【0020】操作手順は任意である。含水アルコールに苛性ソーダなどのアルカリ金属水酸化物を溶解した含水アルコール溶液にジアステレオマー塩を一挙に、あるいは分割添加して所定の温度、時間で処理する。あるいは、ジアステレオマー塩のアルコール溶液、もしくは懸濁液にアルカリ金属水酸化物の含水アルコール溶液、または水溶液を添加してもよい。すると分割剤である光学活性カルボン酸もしくは光学活性スルホン酸とアルカリ金属水酸化物との中和塩が析出する。この中和塩を濾過などの操作で除去すれば、濾液に水に親和性の高い光学活性アミン類のアルコール溶液が得られる。これを蒸留することによって、高純度の水に親和性の高い光学活性アミン類が得られる。さらに濾液はリサイクルできる。例えば、濾液にジアステレオマー塩を添加して同様にアルカリ金属水酸化物で処理することにより溶媒の使用量を低減することもできる。

【0021】この方法によれば、分割剤である光学活性カルボン酸類もしくは光学活性スルホン酸類がアルカリ金属塩としてほぼ定量的に回収でき、非常に経済的である。従って、工業的規模で実施可能である。

【0022】

【実施例】以下、実施例により本発明を説明するが、本発明はこれの実施例により限定されるものではない。

【0023】実施例1

エタノール470.5gと水35.8gの混合溶液に苛性ソーダ19.6g(0.49モル)を加え、50℃で加熱溶解する。50℃に保ちながら激しく攪拌する中に(S)-2-メチルピペラジン・N-ベンゼンスルホンル-レーアスバラギン酸の塩91.6g(0.245モル)を添加して、50℃で5時間攪拌した。室温まで冷却した後、析出したN-ベンゼンスルホンル-レーアスバラギン酸のナトリウム塩を濾過し、エタノールでリンスした。収量wet 110.2gであり、N-ベンゼンスルホンル-レーアスバラギン酸ナトリウム塩の回収率は97.6%であった。一方、濾液547.8g中には(S)-2-メチルピペラジンが23.8g解塩された。

50 【0024】次に上記の解塩液544.3gに再び苛性

ソーダ 19.6 g (0.49 モル) を加え、50℃で加熱溶解した。一回目と同様に (S) - 2 - メチルピペラジン・N - ベンゼンスルホニル - L - アスパラギン酸の塩 91.6 g (0.245 モル) を解塩した。N - ベンゼンスルホニル - L - アスパラギン酸ナトリウム塩の回収率は 99.5 % で、解塩濾液には 48.2 g (0.481 モル) の (S) - 2 - メチルピペラジンが含有され、解塩率は一回目と合わせて 98.2 % であった。解塩濾液をエバポレーターで濃縮、蒸留して沸点 152℃の留分 43.4 g を収率 88 % で得た。

#### 【0025】実施例 2

苛性ソーダ 22.9 g (0.573 モル) を水 35.0 g に溶かした溶液をイソプロパノール 145.0 g に加えて混合した。この混合溶液に 60℃で (R, R) - trans - 1, 2 - ジアミノシクロヘキサン・L - 酒石酸の塩 68.0 g (0.257 モル) を 5 回に分けて添加し、6 時間加熱攪拌した。室温まで冷却した後、析出した L - 酒石酸ジナトリウムの 2 水和物を濾過し、イソプロパノール 17.6 g でリンスした。収量 56.4 g であり、L - 酒石酸の回収率は 95 % であった。解塩濾液には (R, R) - trans - 1, 2 - ジアミノシクロヘキサンが 29.1 g (0.255 モル) が含有されていた (解塩率 99 %)。解塩濾液をエバポレーターで濃縮、蒸留して沸点 82℃/28 mmHg の留分 25.9 g を収率 88 % で得た。

#### 【0026】実施例 3

メタノール 100.0 g と水 8.0 g の混合溶液に苛性ソーダ 4.2 g (0.105 モル) を加え、50℃で加熱溶解した。この混合溶液に (R) - 3 - ヒドロキシピロリジン・p - トルエンスルホニル - L - フェニルアラニンの塩 40.6 g (0.100 モル) を添加して、50℃で 7 時間攪拌した。室温まで冷却した後、析出した p - トルエンスルホニル - L - フェニルアラニンのナトリウム塩を濾過し、メタノールでリンスした。p - トルエンスルホニル - L - フェニルアラニンのナトリウム塩の収量 33.3 g (収率 98 %) を得た。(R) - 3 - ヒドロキシピロリジンの解塩率は 99 %。解塩濾液をエバポレーターで濃縮、蒸留して沸点 93 ~ 96℃/6 mmHg の留分 7.7 g を収率 89 % で得た。

#### 【0027】

##### 【発明の効果】

- (1) 本発明によれば水に親和性の高い光学活性アミン類と光学活性カルボン酸からなるジアステレオマー塩から水に親和性の高い光学活性アミン類を工業的規模で高収率、高純度かつ安価に単離できる。
- (2) 本発明によれば、水からの抽出工程が不要である。
- (3) 本発明によれば、分割剤である光学活性カルボン酸類、光学活性スルホン酸類がアルカリ金属塩として定量的に回収できる。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.<sup>6</sup>

C 07 D 241/04

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所